

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169747

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl. <sup>a</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/34			C 0 7 D 277/34	
A 6 1 K 31/425	ADP		A 6 1 K 31/425	ADP
	AED			AED

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-348342

(22) 出願日 平成7年(1995)12月18日

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72) 発明者 大野田 道郎

長野県伊那市上牧中部6387-5

(72) 発明者 野村 昌弘

栃木県下都賀郡野木町友沼6095

(72) 発明者 木下 進

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3-10-10

(72) 発明者 佐藤 浩也

栃木県下都賀郡野木町友沼4660-4

(74) 代理人 弁理士 箕浦 清

最終頁に続く

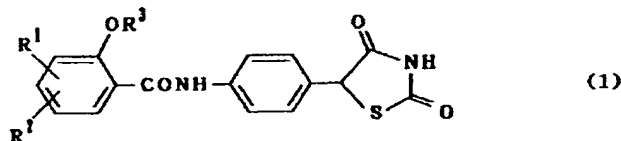
(54) 【発明の名称】 新規置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその製造法

(57) 【要約】

\* -ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

【課題】 インスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用を有する新規な置換フェニルチアゾリジン-2, 4\*

【解決手段】 一般式(1)

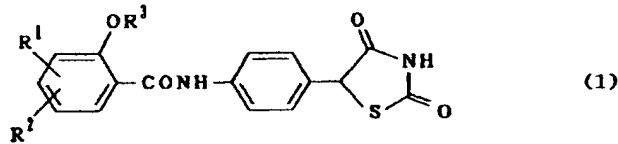


【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素、炭素数1~4の低級アルキル基、炭素数1~3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナ

フタレン、ナフタレンを、R<sup>3</sup>は水素、炭素数1~4の低級アルキル基を示す】で表される置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びそれらの製造法に関する。

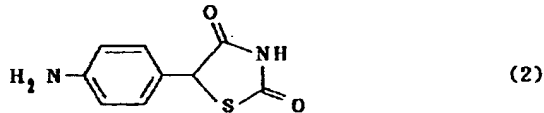
【特許請求の範囲】

\* \* 【請求項1】 一般式(1)

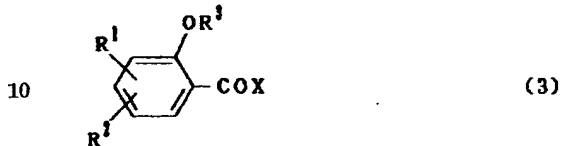


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレンを、 $R^3$  は水素、炭素数1～4の低級アルキル基を示す〕で表される置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項2】 式(2)

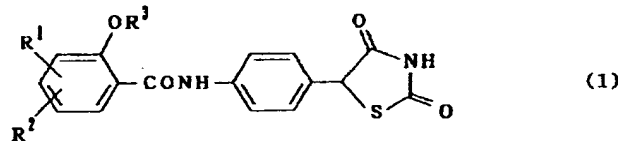


※で表される化合物に一般式(3)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレンを、 $R^3$  は水素、炭素数1～4の低級アルキル基を、Xは脱離基を示す〕で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(1)

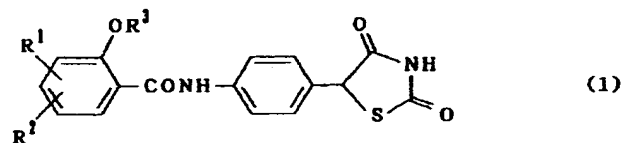
※



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

★【請求項3】 一般式(1)

★



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレンを、 $R^3$  は水素、炭素数1～4の低級アルキル基を示す〕で表される置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖降下薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血糖低下作用及びアルドース還元酵素阻害作用を有する新規な置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体、その塩、その製造法及びそれを含有する医薬品に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より経口糖尿病治療薬としては、ビグアナイド系及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながらビグアナイド系化合物では、乳酸

アシドーシスあるいは低血糖を、スルホニルウレア系化合物では重篤かつ遷延性の低血糖を引き起こし、その副作用が問題となっており、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の出現が望まれている。

【0003】一方、置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体のあるものがアルドース還元酵素阻害作用を示すことが知られている(A) Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 第30巻, P.3601 (1982)、(B) 特開平5-92960号公報)。しかし、前者(A)はベンゼン環を介しチアゾリジン-2, 4-ジオンに対してパラ位の置換基はアミノ基及びアセトアミド基のみであり、また後者(B)は本発明化合物と末端ベンゼン環上の置換基を異にする置換フェニルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体が記載されているが、いずれも血糖低下作用はないか弱いものである。

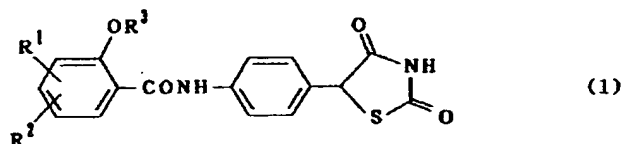
【0004】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病患者の大多数を占めるインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)においてはインスリン抵抗性を改善し血糖を低下させるととも

に合併症を予防あるいは治療し得る有効で安全性の高い血糖低下薬が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インスリン抵抗性を改善し、より強力な血糖低下作用を有する安全性の高い薬物に関して鋭意研究を重ねた結果下記一般\*



【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレンを、R<sup>3</sup>は水素、炭素数1～4の低級アルキル基を示す】で表される置換フェニルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩である。

【0007】本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)、ア※

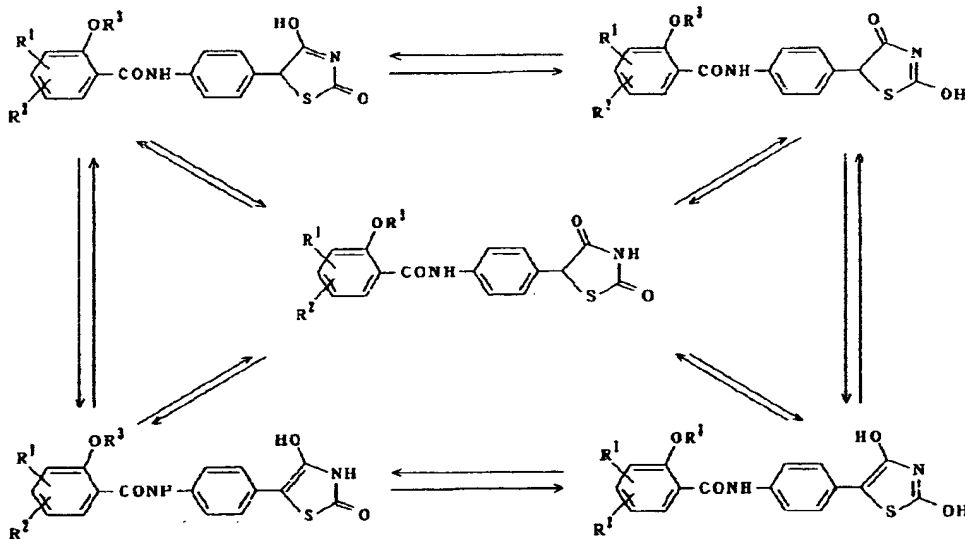
\*式(1)で表される新規置換フェニルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れた血糖低下作用及びアルドース還元酵素阻害作用を有することを見出し本発明を完成した。

【0006】即ち本発明は一般式(1)

※ルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

【0008】また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、チアゾリジン部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

【0009】更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次に示すようである。



【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は前述の通り】

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

【0010】本発明の一般式(1)において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられる。

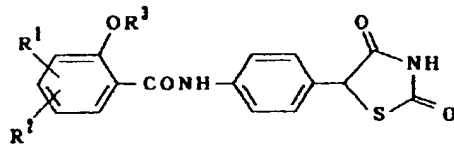
【0011】「低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

40 【0012】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0013】「脱離基」とは、ハロゲン、低級アルコキシ又はヒドロキシであり、好ましいものはハロゲンである。従って、必要ならばハロゲンに変換することが好ましい。

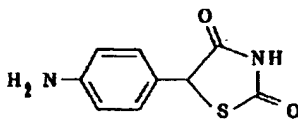
【0014】本発明によれば上記一般式(1)である化合物は以下の方法により製造することができる。

50 【0015】一般式(1)である化合物は式(2)の化合物に一般式(3)の化合物を適当な塩基又は縮合剤の存在下反応させることにより製造することができる。

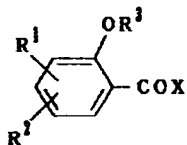


(1)

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を、あるいは $R^1$ と $R^2$ が結合しベンゼン環とともにインダン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレンを、 $R^3$  は水素、炭素数1～4の低級アルキル基を示す〕



(2)



(3)

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は前述の通りであり、Xは脱離基を示す〕

【0016】この反応はジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基としては例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下有利に行うことができる。特にXが水酸基の場合、常法によりハロゲンに変換後上記の条件で反応を行うことが好ましい。縮合剤としては例

【0017】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するがこれ\*

\*らの例によって本発明が限定されるものではない。実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

DMF N、N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

## 【0018】実施例1

5-(4-(4-*t*-ブチル-2-メトキシベンズアミド)フェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン

【0019】4-*t*-ブチル-2-メトキシ安息香酸(5.44g)、オキサリクロリド(9ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残留物を1,4-ジオキサン(50ml)に溶解した後、氷冷攪拌下5-(4-アミノフェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン(5.00g)、トリエチルアミン(2.83g)を加え、そのまま30分攪拌した。その後室温で4時間攪拌した。

20 反応液を氷水に注ぎ2N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた固体をエーテルで洗浄した後乾燥し、目的化合物を結晶として8.12g(85%)得た。更にこのものを酢酸エチルから再結晶し、無色粉末として目的化合物を得た。融点 238～240℃

## 【0020】

元素分析値(%)： $C_{21}H_{22}N_2O_4S$ として

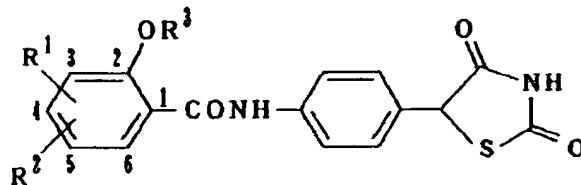
	C	H	N
計算値	63.30	5.56	7.03
実測値	63.16	5.62	6.98

## 【0021】実施例2～19

実施例1と同様にして表1及び表2の化合物を得た。

## 【0022】

【表1】



実施例	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 (°C) (再結晶溶媒)
2	6-MeO	Me	263~265 (メタノール)
3	3-MeO	Me	234~236 (DMSO-水)
4	5-MeO	Me	293~295 (DMSO-水)
5	3, 4-MeO	Me	156~158 (2-プロパノール)
6	4-Et	Me	236~237 (DMF-エタノール)
7	4-t-Pr	Me	239~240 (アセトン)
8	4-t-Bu	n-Pr	219~220 (エタノール)
9	4-Me	Me	226~229 (塩化メチレン-メタノール)
10	4-t-Bu	Et	258~260 (エタノール)
11	4, 5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	251~254 (エタノール)
12	3, 5-t-Bu	Me	274~277 (酢酸エチル)
13	4-t-Bu, 5-Br	Me	264~265 (アセトン-エタノール)
14	4-t-Bu	-CH <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>	198~199 (エタノール)
15	4-t-Bu, 5-NO <sub>2</sub>	Me	245~246 (DMF-メタノール)
16	4-t-Bu	i-Pr	247~249 (酢酸エチル)
17	3, 4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	217~218 (アセトン-ヘキサン)
18	4, 5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Me	250~252.5 (アセトニトリル)
19	4, 5-(CH=CH) <sub>2</sub> -	Me	207~209 (アセトニトリル)

実施例	組 成 式	元素分析値 (%)		
		計算値	実測値	
		C	H	N
2	$C_{18}H_{16}N_2O_5S \cdot 1/5H_2O$	57.50 57.59	4.40 4.35	7.45 7.25
3	$C_{18}H_{16}N_2O_5S$	58.06 57.91	4.33 4.06	7.52 7.38
4	$C_{18}H_{16}N_2O_5S$	58.06 57.87	4.33 4.27	7.52 7.41
5	$C_{19}H_{18}N_2O_6S$	58.71 58.57	4.51 4.65	8.96 8.99
6	$C_{19}H_{18}N_2O_4S \cdot 1/5H_2O$	61.01 61.28	4.96 5.04	7.49 7.55
7	$C_{20}H_{20}N_2O_4S \cdot 1/5H_2O$	61.98 62.12	5.38 5.44	7.22 7.19
8	$C_{23}H_{26}N_2O_4S$	64.77 64.60	6.14 6.27	6.57 6.47
9	$C_{18}H_{16}N_2O_4S \cdot 2/5H_2O$	59.46 59.68	4.86 4.80	7.70 7.69
10	$C_{22}H_{24}N_2O_4S$	64.06 63.73	5.86 6.07	6.79 6.68
11	$C_{20}H_{18}N_2O_4S \cdot 1/4H_2O$	62.08 62.38	4.82 4.89	7.24 7.18
12	$C_{25}H_{30}N_2O_4S \cdot 1/2H_2O$	64.77 64.77	6.74 6.71	6.04 6.00
13	$C_{21}H_{21}BrN_2O_4S$	52.84 52.92	4.43 4.51	5.87 5.67
14	$C_{23}H_{24}N_2O_4S$	65.07 64.85	5.70 5.76	6.00 6.50
15	$C_{21}H_{21}N_3O_6S$	56.88 56.72	4.77 4.80	9.48 8.51
16	$C_{23}H_{26}N_2O_4S \cdot 1/4H_2O$	64.09 64.26	6.20 6.07	6.50 6.57
17	$C_{20}H_{18}N_2O_4S$	62.01 62.74	4.74 4.75	7.32 7.25
18	$C_{21}H_{20}N_2O_4S \cdot 1/4H_2O$	62.91 62.83	5.15 4.92	6.99 7.05
19	$C_{21}H_{16}N_2O_4S \cdot 1/4H_2O$	63.54 63.61	4.19 4.00	7.06 7.16

## 【0024】実施例20

5-(4-(4-メトキシ-2-ヒドロキシベンズアミド)フェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

【0025】4-メトキシ-2-アセトキシ安息香酸(0.85g)、オキサリルクロリド(2.05g)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を1, 4-ジオキサン(5ml)に溶解し、この溶液を5-(4-アミノフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン(0.70g)、トリエチルアミン(0.68g)の1, 4-ジオキサン(25ml)液に氷冷攪拌下に加え、そのまま3時間攪拌した。その後室温で一晩放置した。反応液に2N塩酸(20ml)を加え室温で8時間攪拌した後、氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残留物をエタノール(100ml)に溶解し氷冷攪拌下1N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)をゆっくり滴下しそのまま1時間攪拌した。反応液を1N塩酸で酸性とし、減圧下濃縮した。残留物に水(50ml)を加え、得られた結晶を濾取し、水洗後乾燥した。得られた結晶をメタノールから再結晶し、淡黄色粉末として目的化合物を0.97g(81%)得た。融点 246~248°C

## 【0026】

30

元素分析値(%) :  $C_{17}H_{14}N_2O_5S$ として

	C	H	N
計算値	56.98	3.94	7.82
実測値	56.81	3.92	7.66

## 【0027】実施例21

5-(4-(4-tert-ブチル-2-ヒドロキシベンズアミド)フェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

【0028】5-(4-(4-tert-ブチル-2-メトキシベンズアミド)フェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン(1.00g)の無水塩化メチレン(20ml)懸濁液にアルゴン雰囲気、ドライアイス-アセトン冷却攪拌下、1M三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液(3.0ml)を内温-50°Cを保ちながら加え、そのまま4時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を氷水に注ぎ塩化メチレンで抽出し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた固体をアセトン-ヘキサンから再結晶し目的物を無色針状晶として 686mg(70%)得た。融点 235~236°C

## 【0029】

50

(7)

特開平9-169747

11

元素分析値(%) : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> Sとして

	C	H	N
計算値	62.48	5.24	7.29
実測値	62.43	5.20	7.31

## 【0030】試験例1

遺伝性肥満マウス(C57BL ob/ob)を用い、試験\*

血糖低下率(%) =

$$\frac{\{(\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和}) - (\text{各群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和})\}}{(\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和})} \times 100$$

【0031】結果を表3に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力な血糖低下作用を有することが示された。

【0032】

【表3】

化 合 物	用 量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)
実施例1	100	25
	30	13

## 【0033】試験例2

ラットレンズより抽出したアルドース還元酵素に対し、※

12

\* 前に尾静脈より採血して血糖値を測定した。血糖値に差がないように群分けし、実施例1の化合物を100, 30mg/kgの用量で5日間経口投与した。耐糖能試験は一晚絶食した後、グルコースの2g/kgを経口投与し、0分、30分及び60分の血糖値を測定した。血糖低下率は下記式より求めた。

※実施例1及び11の化合物のin vitroにおける阻害作用をHayman and Kinoshita (Journal of Biological Chemistry, 第240巻, P.877 (1965))の方法により検討した。結果を表4に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力なアルドース還元酵素阻害活性を有することが示された。

【0034】

20 【表4】

化 合 物	IC <sub>50</sub> 値
実施例1	7.1×10 <sup>-8</sup> M
実施例11	5.1×10 <sup>-8</sup> M

フロントページの続き

(72)発明者 栗野 勝也

栃木県小山市喜沢352-22

(72)発明者 村上 浩二

栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレ  
シーン野木ハイランズ704

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**